Pipéracilline - Tazobactam Labatec® i.v.

Composition

Principes actifs: Piperacillinum (Piperacillinum-Natricum), Tazobactamum (Tazobactamum-Natricum).

Excipients: aucun

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

1 flacon de Pipéracilline - Tazobactam Labatec 2 g - 0,25 g contient:
Praeparatio cryodesiccata: Piperacillinum 2 g ut Piperacillinum natricum, Tazobactamum 0,25 g ut Tazobactamum pro vitro.

1 flacon de Pipéracilline - Tazobactam Labatec 4 g - 0,5 g contient:
Praeparatio cryodesiccata: Piperacillinum 4 g ut Piperacillinum natricum, Tazobactamum 0,5 g ut Tazobactamum pro vitro.

Indications/Possibilités d'emploi

Pipéracilline - Tazobactam Labatec est indiqué dans le traitement des infections généralisées et/ou localisées, dues de manière avérée ou présumée aux germes reconnus sensibles:

Adultes

Infections

des voies respiratoires;

des reins et des voies urinaires descendantes;

intra-abdominales (infections hépato-biliaires incluses);

de la peau et des parties molles;

chez les patients immunodéprimés et/ou neutropéniques;

état septique, y compris septicémie.

Dans les situations critiques, on peut instaurer le traitement avant même d'être en possession de l'antibiogramme.

Dans certaines circonstances (menace d'infection bactérienne généralisée, infection grave, germes inconnus ou moins sensibles, patient aux défenses affaiblies, surinfection), d'autres antibiotiques bactéricides peuvent être associés au traitement.

Dans le traitement des patients atteints de neutropénie, la dose usuelle de Pipéracilline - Tazobactam Labatec devrait être associée à un aminoglucoside.

Enfants de moins de 12 ans

L'association pipéracilline - tazobactam est indiquée chez les enfants hospitalisés pour le traitement des infections intra-abdominales, y compris les infections hépatobiliaires.

L'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 2 ans dans ces indications.

Veuillez consulter les recommandations officielles pour l'emploi approprié des antibiotiques, en particulier les recommandations visant à réduire l'augmentation de la résistance vis-à-vis des antibiotiques.

Posologie/Mode d'emploi

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

Posologie usuelle

La posologie usuelle est de 2 g - 0,25 g à 4 g - 0,5 g de Pipéracilline - Tazobactam Labatec 3 fois par jour.

La dose sera fixée en fonction de la gravité et de la localisation de l'infection et peut varier entre 2 g - 0,25 g et 4 g - 0,5 g de Pipéracilline - Tazobactam Labatec 3–4 fois par jour.

La dose journalière recommandée se situe habituellement entre 100 et 200 mg de pipéracilline par kilogramme de poids corporel.

Posologies spéciales

Insuffisance rénale/patients sous hémodialyse

La posologie intraveineuse sera fixée en fonction du degré d'insuffisance rénale. Les doses journalières recommandées sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

DFG	Créatinine plasmatique	Pipéracilline - Tazobactam Labatec	Intervalle posologique	Dose journalière Pipéracilline - Tazobactam Labatec
(ml/min)	(mg/dl)	(g)	(h)	(g)
> 40	< 2		Ne nécessite pas d'ajustement posologique	
40 – 20	2 – 3,2	4 g - 0,5 g	8	13,5
19 – 2	3,3 - 10	4 g - 0,5 g	12	9,0
Patients dialysés*			12	9,0

* Chez l'hémodialysé, la dose journalière maximale est de 8 g de pipéracilline et 1 g de tazobactam. Pendant

l'hémodialyse, environ 31% de la pipéracilline et 39% du tazobactam sont évacués en 4 heures. C'est pourquoi il est nécessaire d'administrer après chaque séance d'hémodialyse une dose supplémentaire de 2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam.

N.B.: la dialyse péritonéale n'évacue que 5% de la dose de pipéracilline et 12% de la dose de tazobactam. Une dose supplémentaire comme dans le cas d'hémodialyse n'est pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

La présence d'une insuffisance hépatique prolonge la demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam, mais il n'est pas nécessaire de corriger la posologie.

Enfants de moins de 12 ans

Jusqu'à ce que l'on dispose de plus amples expériences, Pipéracilline - Tazobactam Labatec ne doit pas être prescrit aux enfants de moins de 2 ans et ne doit être utilisé chez les enfants de 2 à 12 ans que pour le traitement d'infections intra-abdominales.

Posologie recommandée

Enfants hospitalisés atteints d'infections intra-abdominales:

La posologie recommandée chez les enfants de 2 à 12 ans d'un poids inférieur à 40 kg et ayant une fonction rénale normale, est de 112,5 mg/kg (100 mg de pipéracilline et 12,5 mg de tazobactam), toutes les 8 heures.

Chez les enfants pesant plus de 40 kg et ayant une fonction rénale normale, la posologie est identique à celle chez l'adulte, à savoir 4 g - 0,5 g (4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam) toutes les 8 heures. La durée du traitement dépendra de la sévérité de l'infection et des progrès cliniques et bactériologiques du patient. Il est conseillé de traiter au moins 5 jours et au plus 14 jours.

Insuffisance rénale

Enfants de 2 à 12 ans

La pharmacocinétique du Pipéracilline - Tazobactam Labatec n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux. L'ajustement posologique suivant est recommandé chez les patients de 2 à 12 ans insuffisants rénaux:

Clearance de la créatinine	Dose recommandée
> 50 ml/min	112,5 mg/kg Pipéracilline - Tazobactam Labatec toutes les 8 h
< 50 ml/min	78,75 mg/kg Pipéracilline - Tazobactam Labatec toutes les 8 h

Cet ajustement posologique n'est qu'approximatif, il faut observer soigneusement la réaction de chaque patient au médicament. La posologie et l'intervalle entre les doses doivent être adaptés en conséquence.

Mode d'emploi/Préparation de la solution, v. rubriques «Remarques particulières, Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

Allergies connues aux bêtalactames (y compris pénicillines et céphalosporines) ou inhibiteurs des bêtalactamases.

Mises en garde et précautions

Avant de commencer un traitement avec pipéracilline - tazobactam il faut vérifier soigneusement l'existence de réactions antérieures d'hypersensibilité aux pénicillines, céphalosporines et autres allergènes. Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (anaphylactiques/anaphylactoïdes [y compris choc]) ont été observées chez des patients traités par une pénicilline. Ces réactions s'observent le plus souvent chez les sujets dont l'anamnèse révèle une hypersensibilité à différents types d'allergènes. Des réactions graves d'hypersensibilité nécessitent donc l'arrêt de la prise de l'antibiotique et le cas échéant, l'utilisation d'épinéphrine ou la prise d'autres mesures d'urgence.

Lors d'un traitement prolongé, des examens systématiques des fonctions organiques, y compris des analyses rénales et hépatiques, doivent être effectués.

Des leucopénies et des neutropénies peuvent apparaître – notamment lors de traitement de longue durée. Des contrôles sanguins réguliers doivent donc être effectués.

Des hémorragies ont été observées chez quelques patients traités par des bêtalactamines. Ces réactions s'accompagnent parfois de valeurs anormales lors des tests de la coagulation (temps de coagulation, agrégation plaquettaire, temps de Quick, etc.) et s'observent plus fréquemment chez l'insuffisant rénal. La survenue d'hémorragies nécessite l'arrêt de l'antibiothérapie et l'application de mesures appropriées.

Comme lors du traitement avec d'autres pénicillines, après l'administration de doses élevées, des complications neurologiques sous forme de convulsions peuvent éventuellement survenir. Ceci notamment chez l'insuffisant rénal (voir aussi « Surdosage »).

Pipéracilline - Tazobactam Labatec contient du sodium (Pipéracilline - Tazobactam Labatec contient 54 mg de sodium par gramme de pipéracilline), ce qui peut augmenter la prise totale de sodium du patient. Il faut en tenir compte chez les patients astreints à un régime hyposodé. Chez les patients à faibles réserves de potassium, il est recommandé de procéder périodiquement au dosage des électrolytes et de soupçonner la présence d'une hypokaliémie chez ceux d'entre eux qui prennent des antimitotiques ou des diurétiques ou d'autres médicaments qui font baisser le taux de potassium.

Comme d'autres pénicillines semi-synthétiques, Pipéracilline - Tazobactam Labatec peut augmenter l'incidence de la fièvre et des éruptions cutanées transitoires chez les patients atteints de mucoviscidose.

Insuffisance rénale: chez les patients insuffisants rénaux ou les patients sous hémodialyse, la posologie intraveineuse sera fixée en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Une diarrhée aiguë opiniâtre doit faire penser à une colite pseudomembraneuse iatrogène pouvant menacer le pronostic vital. Le cas échéant, arrêter immédiatement Pipéracilline - Tazobactam Labatec et instaurer un traitement approprié (p.ex. teïcoplanine ou vancomycine orale). Les inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués. Les symptômes d'une colite pseudomembraneuse peuvent survenir pendant ou après le traitement aux antibiotiques.

Interactions

Une surveillance plus stricte et régulière des paramètres de la coagulation est indiquée en cas d'administration simultanée d'héparine à fortes doses, d'anticoagulants oraux ou d'autres médicaments interférant dans la coagulation sanguine et/ou la fonction plaquettaire.

L'administration simultanée de probénécide allonge la demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam et diminue leur clairance rénale, mais elle ne modifie pas leurs concentrations plasmatiques maximales. On n'a pas observé d'interactions entre Pipéracilline - Tazobactam Labatec et la vancomycine.

En cas d'application concomitante de Pipéracilline - Tazobactam Labatec et de tobramycine, on a observé une baisse de la $t_{½}$, de la clearance et de l'AUC de la tobramycine. Ce phénomène reposerait sur l'inactivation de la tobramycine en présence de Pipéracilline - Tazobactam Labatec. La tobramycine forme avec la pénicilline un complexe inactif du point de vue microbiologique. La toxicité de ce complexe est inconnue.

L'administration concomitante de Pipéracilline - Tazobactam Labatec et de vécuronium prolonge le blocage neuromusculaire du vécuronium. Du fait de son mécanisme d'action similaire, cette interaction est valable pour tous les myorelaxants non dépolarisants.

La pipéracilline peut entraîner une baisse de l'élimination du méthotrexate; pour éviter une toxicité due au méthotrexate, les concentrations sériques en méthotrexate doivent être surveillées.

Grossesse/Allaitement

Les études de reproduction effectuées chez l'animal (souris et rat) n'ont pas révélé d'effets embryotoxiques ou tératogènes sur le foetus, mais on ne dispose d'aucune étude contrôlée chez la femme enceinte avec la combinaison pipéracilline-tazobactam ou avec la pipéracilline ou le tazobactam seul. Pipéracilline - Tazobactam Labatec ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire.

La pipéracilline et le tazobactam passent dans le placenta.

La pipéracilline passe dans le lait maternel en faible concentration. Il ne faut pas allaiter pendant l'utilisation de Pipéracilline - Tazobactam Labatec.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Toutefois des effets indésirables peuvent se manifester (voir la rubrique correspondante) qui peuvent entraver cette capacité.

Effets indésirables

Indications d'incidence

Très fréquents: ≥10%.

Fréquents: ≥1%–<10%.

Occasionnels: ≥0,1%–<1%.

Rares: ≥0,01%–<0,1%.

Très rares: <0,01%.

Infections

Fréquent: Vaginite

Occasionnel: superinfection au Candida.

On a également observé des rhumes.

Circulation sanguine et lymphatique

Occasionnel: leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie.

Rare: anémie, hémorragies (dont purpura, épistaxis, augmentation du temps de saignement), éosinophilie, anémie hémolytique.

Très rare: agranulocytose, test de Coombs positif, pancytopénie, allongement du temps partiel de thromboplastine, thrombocytose.

On a également observé un allongement du temps de prothrombine.

Comme avec d'autres antibiotiques bêtalactames, des cas de leucopénie réversible (neutropénie) sont plutôt observés lors de traitements de longue durée et à doses élevées ou en association avec des médicaments susceptibles de provoquer de telles réactions.

Troubles du système immunitaire

Occasionnel: réactions d'hypersensibilité.

Rare: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris choc).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare: baisse du taux d'albumine sérique, de la glycémie et du taux sanguin de protéines ainsi qu'hypokaliémie.

Troubles psychiatriques

Fréquent: excitation, confusion, état anxieux, dépression, hallucinations.

Troubles du système nerveux

Fréquent: vertige.

Occasionnel: céphalées, insomnie.

Troubles de la fonction cardiaque

Fréquent: tachycardie, bradycardie, arythmie, et infarctus.

Troubles vasculaires

Fréquent: hypertension.

Occasionnel: hypotension, phlébite, thrombophlébite.

Rare: rougeurs.

Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Fréquent: toux.

On a également observé: détresse respiratoire, pharyngite, bronchospasme.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: diarrhées, nausées, vomissements.

Occasionnel: constipation opiniâtre, dyspepsie, ictère, stomatite.

Rare: maux de ventre, colite pseudomembraneuse.

Troubles hépato-biliaires

Occasionnel: augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase.

Rare: augmentation de la bilirubine et de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang, hépatite.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Fréquent: éruptions cutanées.

Occasionnel: prurit, urticaire.

Rare: dermatite bulleuse, érythème multiforme.

Très rare: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Fréquent: myalgie.

Rare: arthralgie.

On a également observé de la myasthénie.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent: rétention urinaire, dysurie, oligurie, hématurie, incontinence.

Occasionnel: élévation de la créatinémie dans le sang.

Rare: néphrite interstitielle, défaillance rénale.

Très rare: augmentation du BUN (azote uréique du sang).

On a également observé de la protéinurie.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Fréquent: douleurs thoraciques, oedème, malaise, sueurs, soif, photophobie.

Occasionnel: fièvre, réactions au site d'injection.

Rare: rigidité.

On a également observé des douleurs et de l'inflammation au site d'injection lorsque la solution n'avait pas été préparée selon les recommandations, sensation de chaleur, saignements de nez.

Lors de l'administration simultanée de Pipéracilline - Tazobactam Labatec et d'un aminoglycoside, des irruptions cutanées et des diarrhées apparaissent fréquemment.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, on a établi une relation entre le traitement à la pipéracilline et une augmentation de l'incidence de fièvre et d'exanthème.

Surdosage

On dispose de rapports sur le surdosage de Pipéracilline - Tazobactam Labatec après l'introduction sur le marché.

La majorité des évènements observés (dont nausées, vomissements et diarrhées) ont également été rapportés lors de l'administration de doses thérapeutiques habituelles.

Symptômes de l'intoxication

Convulsions, réactions hyperergiques, diarrhées sévères. A de très hautes doses – tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale – des convulsions ou des états d'excitation du système nerveux central peuvent survenir.

Traitement de l'intoxication

On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le traitement est donc essentiellement symptomatique et de soutien, en fonction des symptômes cliniques du patient.

Toutes les mesures de réanimation sont indiquées en cas d'urgence.

Les taux sériques trop élevés de pipéracilline ou de tazobactam peuvent être diminués par dialyse.

Lors d'agitation motrice et de convulsions des anti-convulsifs (tels que diazépam ou barbituriques) peuvent être indiqués. En cas de réactions hyperergiques sévères (choc anaphylactique), les mesures habituelles doivent être appliquées.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01CR05

Pipéracilline - Tazobactam Labatec est une préparation à usage intraveineux associant la pipéracilline (pénicilline semi-synthétique) et le tazobactam (inhibiteur des bêtalactamases).

La *pipéracilline sodique* est un dérivé de la D(-)-aminobenzyl-pénicilline. 1,0425 g de pipéracilline sodique (sel monosodique) correspond à l'activité de 1 g de pipéracilline et contient 1,85 mEq (42,6 mg) de sodium. La pipéracilline exerce son activité bactéricide en inhibant la synthèse du septum et de la paroi cellulaire. Comme toutes les pénicillines, la pipéracilline, en tant que monosubstance, est plus ou moins sensible aux bêtalactamases. C'est pourquoi la pipéracilline est associée au tazobactam dans Pipéracilline - Tazobactam Labatec.

Le *tazobactam* (une sulfone de l'acide triazolylméthylpénicillanique) est un inhibiteur actif des bêtalactamases les plus répandues (y compris les bêtalactamases plasmidiques et chromosomiques) qui sont normalement responsables de la résistance aux pénicillines et aux céphalosporines (céphalosporines de la 3^{e} génération incluses).

L'association du tazobactam à la pipéracilline renforce l'effet de cette dernière et intensifie, *in vitro*, l'activité antibactérienne en présence de germes résistants à la pipéracilline.

Sensibilité

Les valeurs limites de CMI pour les germes «sensibles», «intermédiaires» et «résistants» sont fixées comme suit:

Valeurs limites de CMI

	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Enterobacteriaciae	≤16 mg/l	32–64 mg/l	≥128 mg/l
Pseudomonas	≤64 mg/l	-	≥128 mg/l
Staphylococcus	≤8 mg/l	-	≥16 mg/l
* Streptococcus	≤1 mg/l	-	≥2 mg/l
Anaérobies	≤32 mg/l	64 mg/l	≥128 mg/

La résistance acquise peut différer d'un pays à l'autre et dans le temps pour les espèces sélectionnées. Il est souhaitable de se procurer des informations locales sur la résistance, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Les informations suivantes sur la sensibilité des micro-organismes à l'association pipéracilline-tazobactam ne sont données qu'à titre indicatif.

Concentration minimales inhibitrices (CMI) de l'association pipéracilline-tazobactam pour quelques germes cliniquement importants.

Les valeurs CMI indiquent les concentrations de pipéracilline en µg/ml en présence de 4 µg/ml de tazobactam.

	CMI 90
	µg/ml
Germes habituellement sensibles	
Citrobacter diversus	8
Citrobacter freundii	4
Enterobacter spp.	8
Escherichia coli	4
Haemophilus influenzae	≤0,125
Haemophilus parainfluenzae	0,25
Klebsiella oxytoca	4
Klebsiella pneumoniae	16
Morganella morganii	1
Proteus mirabilis	0,50
Proteus vulgaris	0,50
Providencia rettgeri	0,50
Providencia stuartii	2
Pseudomonas aeruginosa	32
Salmonella spp. (y compris S. typhi)	0,50
Serratia marcescens	8
Enterococcus faecalis	4
Staphylococcus aureus	2
Staphylococcus epidermidis	2
Staphylococcus spp.	1
Streptococcus pneumoniae	≤0,125
Streptococcus pyogenes	≤0,125
Bacteroides fragilis	1
Bacteroides spp.	4
Clostridium spp.	8
Clostridium perfringens	0,25
Germes inconstamment sensibles	
Enterobacter aerogenes	32
Entérocoques spp.	32
Germes résistants	
Acinetobacter anitratus	128
Enterobacter cloacae	128
Pseudomonas cepacia	128
Pseudomonas spp.	>128
Corynebacterium spp.	128
Enterococcus faecium	>128
Enterococcus avium	128

Les études *in vitro* ont fait apparaître un synergisme entre Pipéracilline – Tazobactam Labatec et les aminosides vis-à-vis des souches multirésistantes de Pseudomonas aeruginosa.

Pharmacocinétique

Pipéracilline - Tazobactam Labatec peut être administré par voie intraveineuse.

Pipéracilline

Absorption

La pipéracilline atteint son pic sérique juste après l'injection ou la perfusion intraveineuse. Après administration intraveineuse de 2 g de pipéracilline et 0,25 g de tazobactam (ou 4 g de pipéracilline et 0,5 g de tazobactam), la pipéracilline atteint un pic sérique de 237 µg/ml (ou 364 µg/ml) et le tazobactam de 23,4 µg/ml (ou 34,4 µg/ml). La demi-vie sérique moyenne est de 0,6–1,2 h chez des volontaires sains.

Distribution

La pipéracilline se lie peu aux protéines sériques (16–21%). Elle diffuse bien dans les tissus et les liquides, atteignant des concentrations élevées dans la bile (plus de 400 µg/ml). En l'absence de méningite, la pipéracilline, à l'instar d'autres pénicillines, ne passe qu'en faible quantité dans le LCR.

Elimination

Comme d'autres pénicillines, la pipéracilline est éliminée principalement par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Elle est excrétée rapidement et sous forme inchangée par les urines (environ 70%) et par la bile (10–20%).

L'administration simultanée de tazobactam n'influence pas la cinétique de la pipéracilline.

Tazobactam

Absorption

Le tazobactam atteint son pic sérique juste après l'injection ou la perfusion intraveineuse. Sa demi-vie sérique moyenne, après administration intraveineuse de l'association, est de 0,7–1,2 h chez des volontaires sains.

Distribution

Le tazobactam se lie peu aux protéines sériques (20–23%). Chez l'animal, il diffuse bien dans les tissus et les liquides.

Elimination

Le tazobactam et son seul métabolite inactif sont éliminés principalement par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire: 80% sous forme inchangée, le reste sous forme de métabolite.

Administré seul, le tazobactam atteint son pic sérique juste après l'injection ou la perfusion intraveineuse. Chez des volontaires sains, la demi-vie sérique moyenne du tazobactam i.v. est de 0,6–0,7 h; elle est plus courte que lorsqu'il est associé à la pipéracilline, ce qui est probablement dû à une interaction compétitive lors de la sécrétion tubulaire.

Cinétique pour certains groupes de patients

Insuffisance rénale

La demi-vie de la pipéracilline et du tazobactam augmente lorsque la clairance de la créatinine diminue. Quand la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, la pipéracilline et le tazobactam ont une demi-vie 2 et 4 fois plus longue, respectivement, que chez les patients aux fonctions rénales normales. Il est recommandé d'adapter la posologie en conséquence lorsque la clairance est inférieure à 40 ml/min.

Insuffisance hépatique

L'élimination de Pipéracilline - Tazobactam Labatec est ralentie en cas d'insuffisance hépatique. Il n'est toutefois pas nécessaire de corriger la posologie.

Données précliniques

Carcinogénité:

aucune étude de carcinogénité n'a été menée, que ce soit avec la pipéracilline, avec le tazobactam ou avec une combinaison des deux substances.

Mutagénité

Le pipéracilline-tazobactam

Le pipéracilline-tazobactam a été négatif pour les tests suivants:

– essais de mutagénicité microbienne;

– test d'UDS (test de synthèse non programmée de l'ADN);

– test HPRT de mutation ponctuelle sur des CHO (cellules d'ovaires d'hamster chinois);

– essais de transformation cellulaire sur cellules BALB/c-3T3.

In vivo la pipéracilline administrée par voie intraveineuse ne provoque pas d'aberrations chromosomiques chez le rat.

Pipéracilline

La pipéracilline ne provoque pas d'altérations de l'ADN dans les bactéries (test de recombinaison). La pipéracilline était négative dans le test de synthèse non programmée de l'ADN et dans l'essai de transformation cellulaire sur les cellules BALB/c-3T3. La pipéracilline était positive dans le test de mutation ponctuelle sur les cellules de lymphome de souris. *In vivo*, la pipéracilline administrée par voie intraveineuse ne provoque pas d'aberrations chromosomiques chez la souris.

Tazobactam

Le tazobactam était négatif dans les tests suivants:

– essais de mutagénicité microbienne;

– test d'UDS (test de synthèse non programmée de l'ADN);

– test HPRT de mutation ponctuelle sur des CHO (cellules d'ovaires d'hamster chinois);

– essais de transformation cellulaire sur cellules BALB/c-3T3.

Le Tazobactam était positif dans le test de mutation ponctuelle sur les cellules de lymphome de souris.

Dans un test de cytogénétique in vitro sur des cellules CHL (cellules de poumon de hamster chinois), le tazobactam était négatif.

In vivo, le tazobactam administré par voie intraveineuse ne provoque pas d'aberrations chromosomiques chez le rat.

Diminution de la fertilité

Des études de reproduction chez le rat n'ont pas indiqué d'influence négative sur la fertilité liée à la pipéracilline, au tazobactam ou à la combinaison pipéracilline-tazobactam.

Remarques particulières

Incompatibilités

Pipéracilline - Tazobactam Labatec étant chimiquement incompatible avec le bicarbonate de sodium, il faut éviter de l'administrer en même temps que des solutions contenant cette substance.

Lorsque Pipéracilline - Tazobactam Labatec est utilisé conjointement avec d'autres antibiotiques (par ex. aminosides), ces substances ou solutions devraient toujours être administrées séparément.

Lorsque l'on mélange de la pipéracilline - tazobactam avec un aminoside *in vitro*, cela peut entraîner une inactivation substantielle de l'aminoside.

Par principe, Pipéracilline - Tazobactam Labatec ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments dans une seringue ou dans une bouteille de perfusion, car on ne dispose d'aucune étude de compatibilité.

Pipéracilline - Tazobactam Labatec ne doit pas être mélangé à des produits sanguins ou des hydrolysats protéiques.

La solution Ringer-Lactate n'est pas compatible avec Pipéracilline - Tazobactam Labatec.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Comme d'autres pénicillines, Pipéracilline - Tazobactam Labatec peut donner un faux positif dans le test urinaire du glucose fonctionnant par réduction du cuivre.

C'est pourquoi on recommande d'utiliser un test basé sur la réaction enzymatique de la glucose-oxydase.

Des résultats de test positifs ont été rapportés avec le test EIA Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories) chez les patients traités avec Pipéracilline - Tazobactam Labatec et qui se sont avérés ultérieurement ne pas avoir d'infection d'aspergillose. Des réactions croisées entre les polysaccharides et des polyfuranoses d'origine non aspergillaire et le test EIA Platelia Aspergillus (Bio-Rad Laboratories) ont été rapportées. Par conséquent, tous les résultats de test positifs observés chez les patients traités avec Pipéracilline - Tazobactam Labatec doivent être interprétés avec précaution et être confirmés par d'autres méthodes de diagnostic.

Stabilité

La solution reconstituée de Pipéracilline - Tazobactam Labatec ne contient pas d'agent conservateur. La stabilité chimique et physique lors de l'utilisation a été démontrée pour 24 heures à température ambiante (15–25 °C) et pour 48 heures au réfrigérateur (2–8 °C). Pour des raisons microbiologiques, la préparation prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Jeter toute solution non utilisée.

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15 - 25°C), dans l'emballage original et hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Préparation des solutions pour injection ou pour perfusion:

Pipéracilline - Tazobactam Labatec est destiné à l'usage parentéral. Il doit être administré soit en injection intraveineuse lente (pendant au moins 3 à 5 minutes) ou en perfusion intraveineuse lente (20 à 40 minutes).

a) Injection intraveineuse

Dissoudre le contenu d'un flacon de poudre dans la quantité d'eau pour préparations injectables* ou de solution NaCl à 0,9% indiquée dans le tableau ci-dessous. Le flacon perforable doit être agité en mouvements circulaires jusqu'à ce que la poudre se soit totalement dissoute. Lors de mouvements circulaires continus, la dissolution complète aura lieu en général en l'espace de 5–10 minutes. Une autre dilution dans un plus grand volume d'injection est possible avec de l'eau pour préparations injectables* ou de solution NaCl à 0,9%. La solution sera injectée lentement par voie intraveineuse (3–5 min).

Pipéracilline - Tazobactam Labatec	Poudre	Eau pour préparations injectables*, solution NaCl à 0,9%
Pipéracilline - Tazobactam Labatec	2 g - 0,25 g	10 ml
Pipéracilline - Tazobactam Labatec	4 g - 0,5 g	20 ml

b) Perfusion intraveineuse

Dissoudre le contenu d'un flacon de poudre dans de l'eau pour préparations injectables* ou solution NaCl à 0,9% comme indiqué ci-dessous.

Pipéracilline - Tazobactam Labatec	Poudre	Eau pour préparations injectables*, solution NaCl à 0,9%
Pipéracilline - Tazobactam Labatec	2 g - 0,25 g	50 ml
Pipéracilline - Tazobactam Labatec	4 g - 0,5 g	50 ml

La dilution dans un plus grand volume est possible. La perfusion durera 20–40 minutes. Une dilution supplémentaire peut être effectuée avec les solvants suivants:

eau pour préparations injectables*,

solution de glucose 5%,

solution NaCl à 0,9%,

dextran à 6% en solution NaCl à 0,9%,

* Le volume maximal recommandé d'eau pour préparations injectables est de 50 ml par dose.

Numéro d'autorisation

60'142 (Swissmedic)

Présentation

Pipéracilline - Tazobactam Labatec i.v. 2 g - 0,25 g, poudre pour solution pour injection ou perfusion : flacon perforable 1 [A].

Pipéracilline - Tazobactam Labatec i.v. 4 g - 0,5 g, poudre pour solution pour injection ou perfusion : flacon perforable 1 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Février 2010